



TITLE:

Comprehensive assessment of the expression of the SWI/SNF complex defines two distinct prognostic subtypes of ovarian clear cell carcinoma( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Hisham, Ahmed El-Sayed Abou-Taleb

---

CITATION:

Hisham, Ahmed El-Sayed Abou-Taleb. Comprehensive assessment of the expression of the SWI/SNF complex defines two distinct prognostic subtypes of ovarian clear cell carcinoma. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-07-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21300>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	Hisham Ahmed El-Sayed Abou-Taleb
論文題目	Comprehensive assessment of the expression of the SWI/SNF complex defines two distinct prognostic subtypes of ovarian clear cell carcinoma (SWI/SNF 複合体の網羅的発現解析により卵巢明細胞癌において予後が異なる 2 つのサブタイプが規定される)		
(論文内容の要旨)			
<p>卵巢明細胞癌は、抗がん剤耐性で予後不良として取り扱われているが、早期診断される予後良好な症例も多くあり、臨床的な取り扱いが問題である。明細胞癌の約半数に ARID1A がん抑制遺伝子の体細胞変異が認められる。ARID1A にコードされた BAF250a は、SWI/SNF 複合体の一因子である。しかし、SWI/SNF 複合体の他の因子の発現や変異は十分検討されていない。本研究は、明細胞癌の多様性を分子生物学的に明らかにするために、SWI/SNF 複合体の発現と遺伝子異常を解析し、SWI/SNF 複合体の役割を検討した。SWI/SNF 複合体に属する 9 因子(BAF250a、BAF250B、BRM、BRG1、BAF155、BAF170、BAF180、SNF5、BCL11A) について卵巢癌 152 例（明細胞癌 82 例、類内膜癌 28 例、漿液性癌 20 例、粘液性癌 22 例）を用いて免疫染色で検討した。最も発現消失が多い BAF250a は、明細胞癌では 82 例中 38 例（46.3%）、類内膜癌 28 例中 3 例（10.7%）に発現の消失を認めたが、漿液性癌、類内膜癌には発現消失を認めなかった（<math>p&lt;0.0001</math>）。BAF250B は類内膜癌、粘液性癌各 2 例に発現消失を認めたが、明細胞癌と漿液性癌には発現消失を認めなかった（<math>p=0.0357</math>）。BAF170 は明細胞癌すべての症例に発現を認め、明細胞癌以外は 11.5%に発現消失を認めた（<math>p=0.0088</math>）。明細胞癌 82 例において、BAF250a は 38 例、BRM は 13 例、BRG1 は 9 例、BAF155、BAF180 は 4 例、SNF5、BCL11A は 2 例に発現の消失を認めた。SWI/SNF 複合体全体で検討すると、明細胞癌 50 例（61.0%）は SWI/SNF 複合体の少なくとも 1 因子の発現消失を示し、その中で 19 例（23.2%）は複数の因子に発現消失を認めた。SWI/SNF 複合体の発現と年齢、腫瘍の大きさ、子宮内膜症の有無、BMI とに有意な関係を認めなかったが、SWI/SNF 複合体の発現が消失する因子が多いほど進行期が多かった（<math>p=0.0094</math>）。SWI/SNF 複合体の少なくとも 1 因子が発現消失している場合、発現あり群に比較して有意に Ki67 インデックスが高く、強い核異型を示した（<math>p&lt;0.05</math>）。</p> <p>カプランマイヤー曲線による予後解析では、BAF250a 単独では全生存期間、無増悪期間に関係しなかった（<math>p=0.1053</math>、<math>p=0.7689</math>）。一方で、SWI/SNF 複合体の発現全体で検討すると、全て発現ある群よりも 1 因子消失した群、さらに複数因子が消失した群が全生存期間と無増悪期間において予後不良であった（<math>p&lt;0.05</math>）。全生存期間の多変量解析では病期、SWI/SNF 複合体の発現状態は独立予後因子であった（<math>p&lt;0.05</math>）。ARID1A 遺伝子変異を認めた 12 例中 9 例に、変異を認めない 4 例中 2 例に発現消失を認めた。SWI/SNF 複合体の全ての因子に発現を認める場合、染色体 8q24.3 と 20q13.2-20q13.33（ZNF217 含む）の増幅、染色体 13q12.11-13q14.3（RB1 含む）、17p13.2-17p13.1（TP53 含む）、19p13.2-19p13.12 の欠失をより強く認めた。</p> <p>以上より、明細胞癌には SWI/SNF 複合体に発現消失を認め、進行が早く予後不良の群と、SWI/SNF 複合体の全ての因子が発現し、コピー数異常が強く予後良好の群とがある。明細胞癌を SWI/SNF 複合体の発現に基づいて亜分類することで個別化医療につながると考えられる。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>本論文では、卵巢明細胞癌における SWI/SNF 複合体の役割をタンパク発現、DNA コピー数解析により検討した。SWI/SNF 複合体に属する 9 因子（BAF250a、BAF250B、BRM、BRG1、BAF155、BAF170、BAF180、SNF5、BCL11A）について免疫染色で検討すると、明細胞癌では 82 例中 38 例（46.3%）、BRM は 13 例、BRG1 は 9 例、BAF155、BAF180 は 4 例、SNF5、BCL11A は 2 例に発現の消失を認めた。SWI/SNF 複合体全体で検討すると、明細胞癌 50 例（61.0%）は SWI/SNF 複合体の少なくとも 1 因子の発現消失を示し、その中で 19 例（23.2%）は複数の因子に発現消失を認めた。SWI/SNF 複合体の発現が消失する因子が多いほど進行期が多く、Ki67 インデックスが高く、強い核異型を示した（p&lt;0.05）。カプランマイヤー曲線による予後解析では、SWI/SNF 複合体の全てに発現がある群よりも 1 因子消失した群、さらに複数因子が消失した群が全生存期間と無増悪期間において予後不良であった（p&lt;0.05）。全生存期間の多変量解析では病期、SWI/SNF 複合体の発現状態は独立予後因子であった（p&lt;0.05）。DNA コピー数解析では SWI/SNF 複合体の全ての因子に発現を認める場合、染色体 8q24.3 と 20q13.2-20q13.33（ZNF217 含む）の増幅、染色体 13q12.11-13q14.3（RB1 含む）、17p13.2-17p13.1（TP53 含む）、19p13.2-19p13.12 の欠失をより強く認めた。</p> <p>以上より、明細胞癌には SWI/SNF 複合体に発現消失を認め、進行が早く予後不良の群と、SWI/SNF 複合体が発現し、コピー数異常が強く予後良好の群とがある</p>
<p>以上の研究は卵巢明細胞癌における SWI/SNF 複合体の臨床的な意義を解明し、卵巢癌研究や臨床での取り扱いについて今後の発展に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 3 0 年 5 月 2 9 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日以降